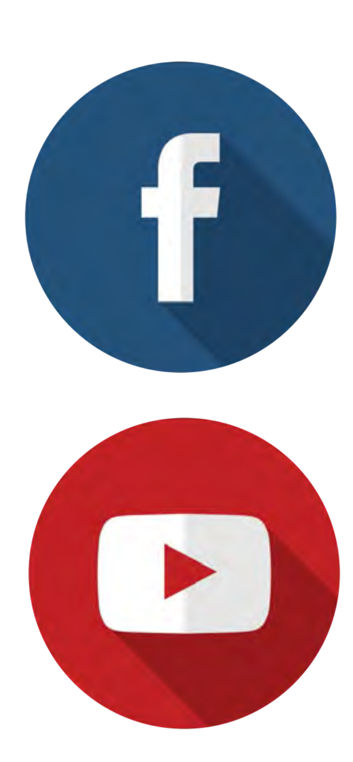
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful







HYPERSENSIBILITE DE TYPE

N.KECHOUT

I- Généralités :

Les réactions d'hypersensibilité sont des réactions de l'immunité spécifique dirigés contre des antigènes à l'origine de lésions cellulaires ou de réactions inflammatoires.

Gell et Coombs ont proposé une classification des réactions d'hypersensibilité en 4 types, basée sur les mécanismes immunologiques effecteurs (tableau I, Figure 1).

Caractéristiques	Type I (anaphylactique)	Type II (cytotoxique)	Type III (complexes immuns)	Type IV (retardée)
Anticorps	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	aucun
Antigène	exogène	surface cellulaire	Soluble	tissus et organes
Temps de réponse	15-30 minutes	minutes-heures	3-8 heures	48-72 heures
Aspect	papule et érythème	lyse et nécrose	érythème oedème, nécrose	érythème et induration
Histologie	Mastocytes et éosinophiles	Anticorps et complément	complément et neutrophiles	monocytes et lymphocytes
Transférée par	Anticorps	anticorps	anticorps	cellules T
Exemples	Asthme allergique, rhume des foins	Anémie hémolytique du NN, maladie de Goodpasture	SLE, maladie du poumon d'éleveur d'oiseaux	Test à la tuberculine

Tableau I : Comparaison des différents types d'hypersensibilité

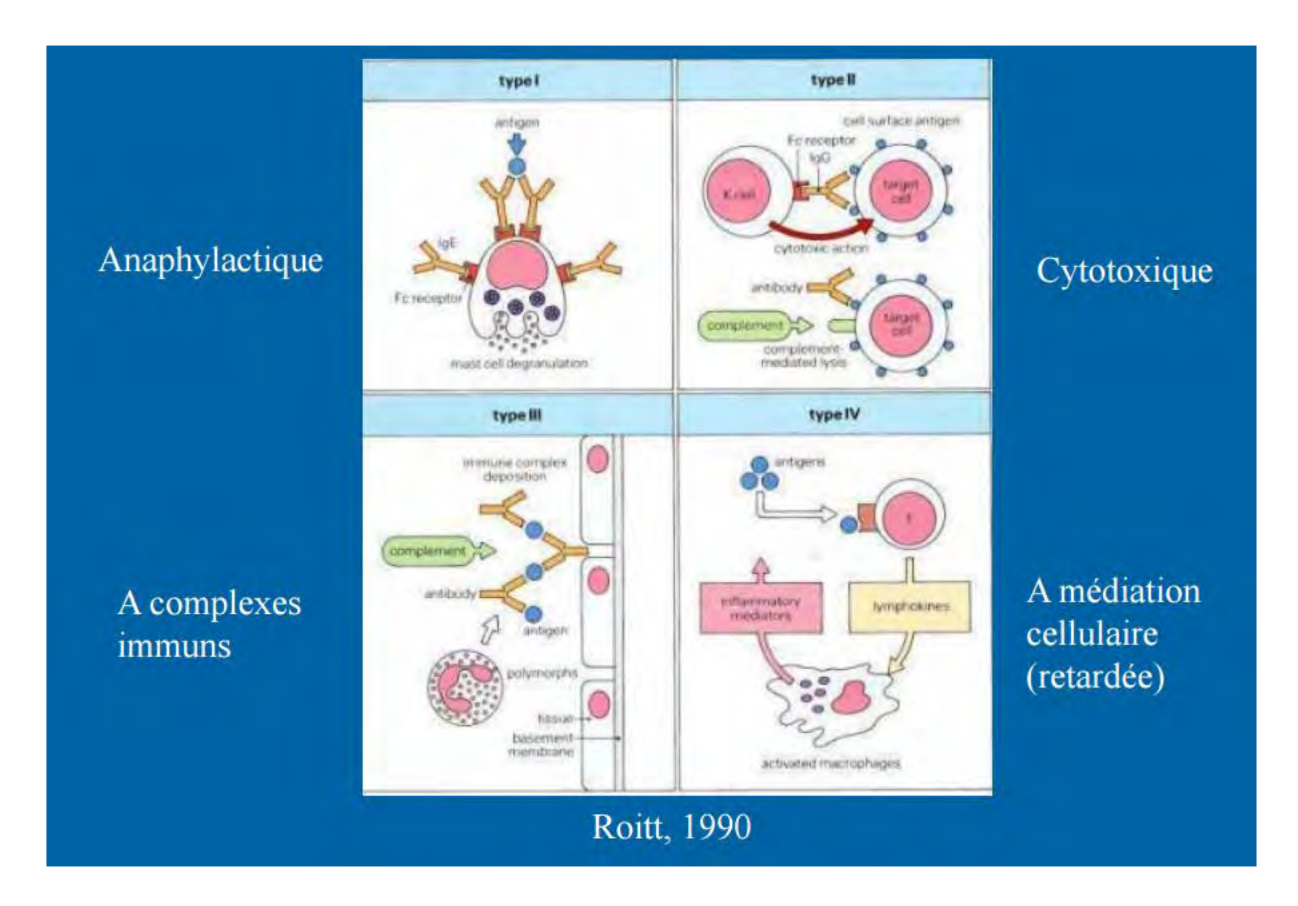


Figure n°1: Mécanismes impliqués dans les différents types d'hypersensibilité

II- Les réactions d'hypersensibilité de type I :

La réaction d'hypersensibilité de type I (HSI) appelée également HS immédiate ou anaphylaxie est induite par certains antigènes appelés allergènes. Elle implique une réponse immunitaire humorale mais à composante **IgE**.

<u>Notion d'atopie</u>:

Certains sujets prédisposés ont tendance à produire des IgE en réponse à des antigènes de l'environnement, cette réponse anormale est au moins en partie d'origine génétique, elle est le plus souvent familiale.

Ces individus ont un taux élevé d'IgE circulantes et un nombre élevé d'éosinophiles.

Ils ont tendance à développer une réponse TH2 (IL4, IL5)

II-1-Historique :

En 1902, Richet et Porter tentent de vacciner des chiens contre un extrait d'anémone de mer, mais les chiens qui reçoivent une 2ème injection , 3 semaines plus tard ont développé des complications sévères à type de dyspnée, vomissements , diarrhée…. Ils dénommèrent cette réaction: anaphylaxie par opposition à prophylaxie.

En 1906, von Pirquet introduit la définition d'allergie comme une réaction immunitaire qui se traduit par un changement de réactivité spécifique de l'hôte vis à vis d'un agent lors d'un second contact (ou lors d'un contact ultérieur) avec celui-ci.

En 1923, Coca et Cooke introduit le terme d'atopie pour caractériser une prédisposition à cette hypersensibilité

En 1967: découverte des IgE par Ishizka chez des sujets hyperimmunisés contre le pollen.

II-2-Composants de la réaction d'hypersensibilité de type I :

Les composants nécessaires au développement d'une réaction d'hypersensibilité de type I :

II.2a- Les allergènes:

Le terme d'allergène désigne un antigène non parasitaire capable de stimuler des réponses d'hypersensibilité de type I chez des individus allergiques. Les allergènes sont classés en:

a- Pneumallergènes (inhalés)
b- Trophallergènes (ingérés)
c- Allergènes transcutanés
d- Allergènes médicamenteux
e- Allergènes professionnels
f- Venins

II.2b-Les anticorps IgE et leurs récepteurs :

Ce sont les Ac de classe IgE qui sont impliqués dans cette réaction. Les IgE plasmatiques ont une faible concentration et une durée de vie courte (2à 3 jours)

Ces IgE peuvent persister plusieurs mois **fixés** aux récepteurs:

- ***de haute affinité RFCεI présents en grand nombre sur l***es mastocytes, les basophiles et ***en faible nombre*** sur les éosinophiles et les macrophages.
- ***de faible affinité RFCεII*** ou ***CD23*** présents sur les éosinophiles, plaquettes, macrophages, cellules de Langerhans et lymphocytes B.

Le RFCεI (Figure 2) est formé :

- d'une chaine α: formée de 2 domaines extra-cellulaires permettant d'entrer en interaction avec les domaines CH3/CH3 et CH4/CH4 de l'IgE, d'une région TM et d'une région intracytoplasmique.
- d'une chaîne β, qui passe 4 fois à travers la membrane plasmique, les 2 extrémités NH2 et COOH terminales sont situées en intra cytoplasmique.
- d'un homodimère γ avec une courte région extracellulaire, une région TM et une région intra cytoplasmique contenant des motifs ITAM.

Le RFCεII ou CD23 lie le domaine CH3-CH3 de l'IgE, ce récepteur semble jouer un rôle dans la régulation de la réponse IgE, il existe une forme soluble du RFCεII (sCD23) qui intervient dans l'augmentation de la production des IgE par le lymphocyte B.

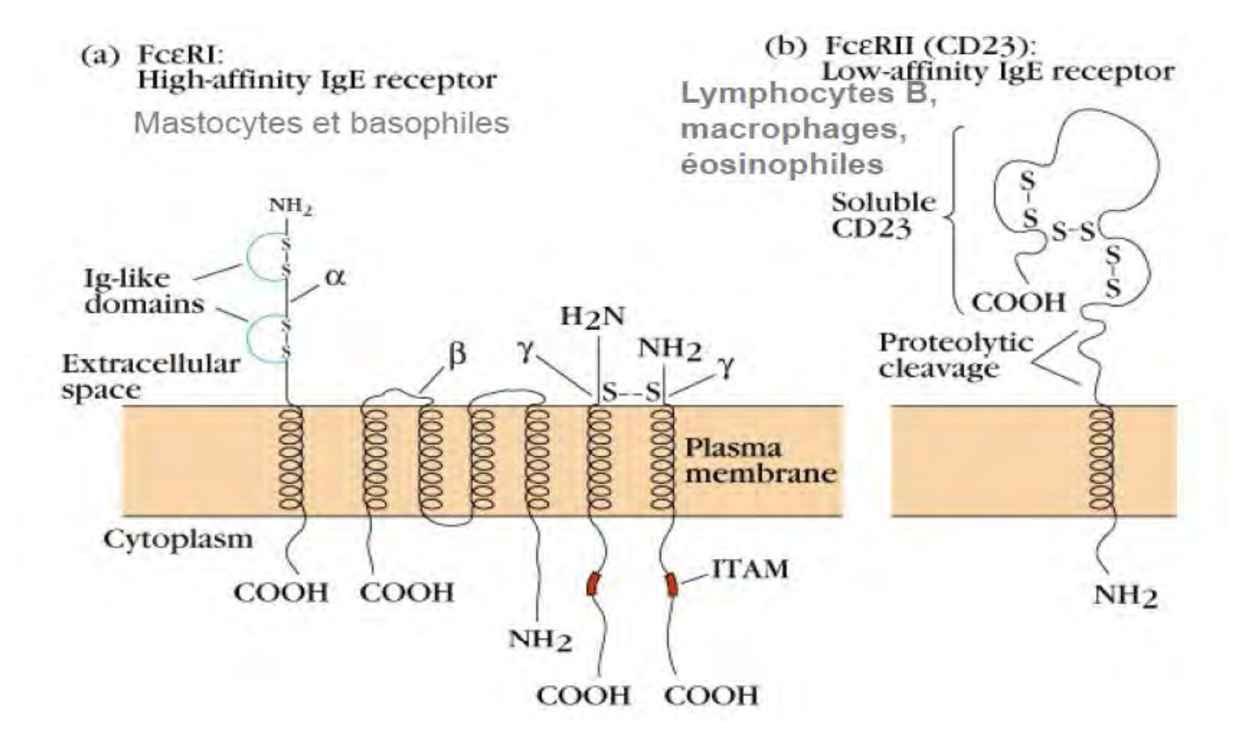


Figure n°2 : Récepteurs des IgE

II.2c- Les Cellules:

Les principales cellules impliquées dans l'hypersensibilité de type I sont :

- Mastocytes et basophiles :

L'activation et la dégranulation de ces cellules est induite par les allergènes qui vont provoquer un **pontage** des IgE spécifiques qui sont fixées aux récepteurs sur ces cellules. La dégranulation peut également être induite par la substance P, les anaphylatoxines (C3a, C5a).

Les mastocytes expriment CD40 ligand et sécrètent IL4, ils peuvent en absence de lymphocytes T orienter la commutation isotypique des lymphocytes B et stimuler la synthèse d'IgE.

- Polynucléaires éosinophiles sont attirés sur le site par le PAF acéther, LTB4, les cytokines: IL5, Il3. Les polynucléaires neutrophiles attirés sur le site de la réaction par IL8, LTB4 interviennent également dans la phase tardive.

-Plaquettes activées libèrent les amines vasoactives et synthétisent du PAF et des éicosanoides.

II.2d- Les médiateurs libérés :

Médiateurs préformés :

- Histamine :

Médiateur majeur de l'hypersensibilité de type I, synthétisé par décarboxylation de l'histidine et libéré par dégranulation. Sa demi vie est inférieure à 10 minutes. Ce médiateur induit :

- après liaison aux récepteurs H1, une contraction des muscles lisses de l'intestin et des bronches, une vasodilatation artériolo-capillaire, une augmentation de la perméabilité vasculaire ainsi qu'une sécrétion du mucus par les cellules caliciformes.

- après liaison aux récepteurs H2, une augmentation des sécrétions gastrique.

- Enzymes protéolytiques: comme la tryptase, carboxypeptidase

- Facteurs chimiotactiques: ECP-A pour les éosinophiles

Médiateurs néoformés :

Après activation des basophiles et des mastocytes, l'acide arachidonique est produit suite à l'activation des lipases et des phospholipases. L'acide arachidonqiue est alors métabolisé par :

- la voie de la cyclo-oxygénase pour produire des ***prostaglandines*** à activité bronchoconstrictive

-la voie de la lipo-oxygénase pour produire des ***leucotriènes*** qui induisent une forte constriction des muscles lisses bronchiques et des muscles intestinaux.

Platelet activating factor (PAF-acether) : dérive des lysophospholipides active les plaquettes avec formation de microthromboses

La connaissance de ces mécanismes permet de comprendre les principaux signes cliniques associés aux pathologies allergiques.
De manière très simplifiée :
- broncho-constriction, sécrétion de mucus, œdème muqueux pour l'asthme
- vasodilatation, œdème pour les états de choc anaphylactique, les urticaires, l'œdème de Quincke, les rhinites, les conjonctivites ...

II3-Mécanismes de l'hypersensibilité de type I :

Le phénomène d'hypersensibilité de type 1 se déroule en 2 étapes (figure 3):

II.3a- Phase de sensibilisation :

Elle débute lors du premier contact avec l'allergène. Celui-ci va être pris en charge par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T CD4+ au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Les lymphocytes T CD4+ vont se différencier en lymphocytes capables d'engendrer une réponse immunitaire de type Th2. Les lymphocytes Th2 synthétisent des interleukines principalement IL-4, IL-10 et IL-13, qui provoquent la synthèse d'IgE spécifiques de l'allergène par les lymphocytes B. Ces IgE vont se fixer par leur fragment constant

- aux mastocytes et polynucléaires basophiles par leur récepteur de haute affinité FcεRI
- aux macrophages, aux polynucléaires éosinophiles, aux lymphocytes B, aux plaquettes par leur récepteur de basse affinité FcεRII = CD23

II.3b- Phase effectrice :

Elle débute lors du deuxième contact avec l'allergène qui va ponter les IgE préformées fixées se trouvant à la surface des mastocytes et polynucléaires basophiles.

Ce pontage provoque :

- une dégranulation avec libération d'histamine, d'héparine, d'enzymes protéolytiques (tryptase, β-glucosaminidase …), de facteurs chimiotactiques (ECF-A …) …
- la synthèse de médiateurs dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines , thromboxane, leucotriènes (LT)) et du PAF (facteur d'activation des plaquettes)
- la production de cytokines : IL-4, IL-6, TNF-α

Les monocytes/macrophages, les polynucléaires éosinophiles et les plaquettes interviennent dans un 2ème temps essentiellement par l'intermédiaire des mêmes médiateurs. Ils participent majoritairement à la phase semi-retardée (≈ 6ème heure) de l'hypersensibilité immédiate.

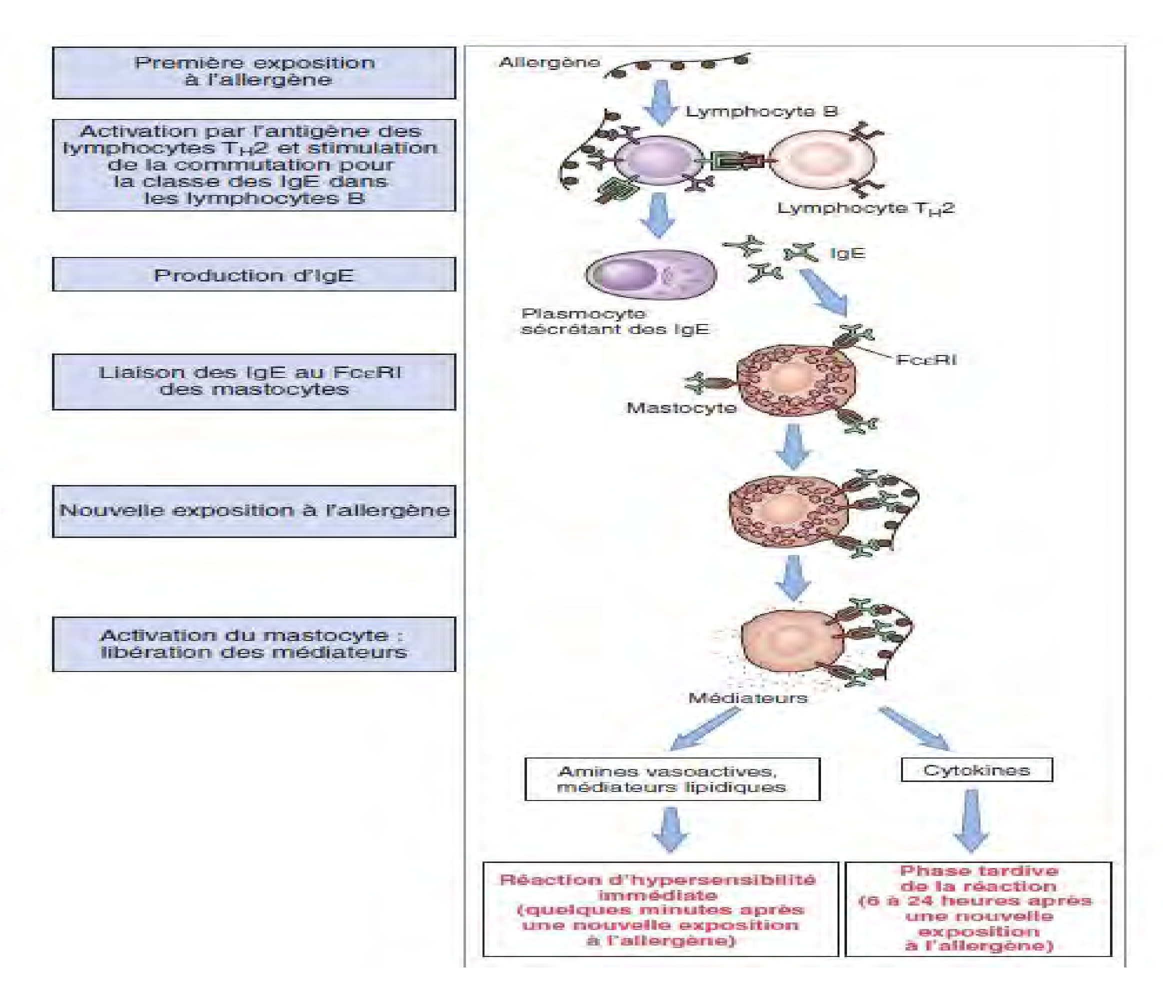


Figure n°3 : phases de l'hypersensibilité de type I

II.4-Conséquences des réactions d'hypersensibilité de type I :

II.4a- Anaphylaxie systémique:

Parmi les allergènes pouvant l'induire: venin (d'abeille, de guêpe), médicaments (pénicilline, insuline), noix, fruits de mer

En l'absence de traitement (adrénaline); l'issue peut être fatale.

II.4b- Anaphylaxie localisée:

La réaction est limitée à un tissu ou à un organe spécifique cible:

- Rhinite allergique

- Asthme

- Allergie alimentaire

- Dermatite atopique

II.5-Exploration de l'état d'hypersensibilité de type I :

II.5a-Anamnèse : Circonstances de déclenchement ou de majoration des signes cliniques, caractère saisonnier …

II.5b- Exploration du terrain atopique :

A- **Eosinophilie sanguine** > 300 cellules/ml. La recherche et la quantification des éosinophiles

dans les sécrétions nasales et bronchiques sont plus indiquées.

Cela oriente vers un terrain atopique mais cette hyperéosinophilie peut également être observée dans les infections parasitaires, suite à une prise médicamenteuse ou au stress.

B- **Dosage des IgE totales** : les indications de ce dosage sont limitées. Le taux d'IgE augmente jusqu'à l'adolescence où il atteint son taux normal <200-250 UI/ml.

La quantification des IgE totales peut être réalisée par un dosage radio-immunologique (RIST : radio-immunosorbent test), mais celui-ci est de moins en moins utilisé. Le dosage est fait le plus souvent par technique immunoenzymatique (ELISA) ou fluorométrique.

Des taux élevés orientent vers un terrain atopique mais ils peuvent être retrouvés chez des sujets non allergiques, lors d'infections parasitaires ou au cours d'affections tumorales (maladie de Hodgkin).

Par ailleurs des taux normaux peuvent être retrouvés chez des patients allergiques.

II.5c-Identification de l'allergène :

A- Tests cutanés à lecture immédiate : Permettent de mettre en évidence la réaction d'hypersensibilité immédiate (IgE fixées sur les mastocytes)

- Prick test : goutte d'allergène + piqûre au travers de la goutte avec une aiguille.
- Scratch test : légère abrasion de la peau + dépôt de l'allergène sur la peau

Lecture à la 15-20ème minute : mesure de la papule et de l'érythème.

B- Tests in vitro :

B1- **Recherche des IgE spécifiques circulantes :**

Approche qualitative: utilise des tests multi allergéniques = **tests de dépistage** utilisant des mélanges d'allergènes , pour exemples:

- **Panel respiratoire :** acariens + blattes + phanères d'animaux domestiques
- **Panel méditerranéens :** Arbres méditerranéens,…
- **Panel alimentaire :** Allergènes alimentaires,…

Résultat rendu : Positif ou Négatif.

Approche quantitative: utilise des allergènes purifiés avec des techniques de dosage radio-immunologique (RAST : radio allergo sorbent test, de moins en moins utilisé), immuno-enzymatique , fluorométrique ou par chimiluminiscence.

Résultat rendu: classe de positivité (1 à 4) ou unité arbitraire (UÄ) (selon la technique).

B2 - Recherche des IgE spécifiques fixées sur les basophiles

Test pratiqué en cas de persistance des signes cliniques avec recherche d'IgE spécifiques non concluante ou discordance entre les tests cutanés et ledosage des IgE spécifiques.

Test de dégranulation des basophiles humains (TDBH):

Ce test est basé sur la propriété des IgE fixées à dégranuler les basophiles en présence de l'allergène spécifique. Résultats exprimés en Index de dégranulation (ID :%) par rapport à un essai témoin sans allergène.

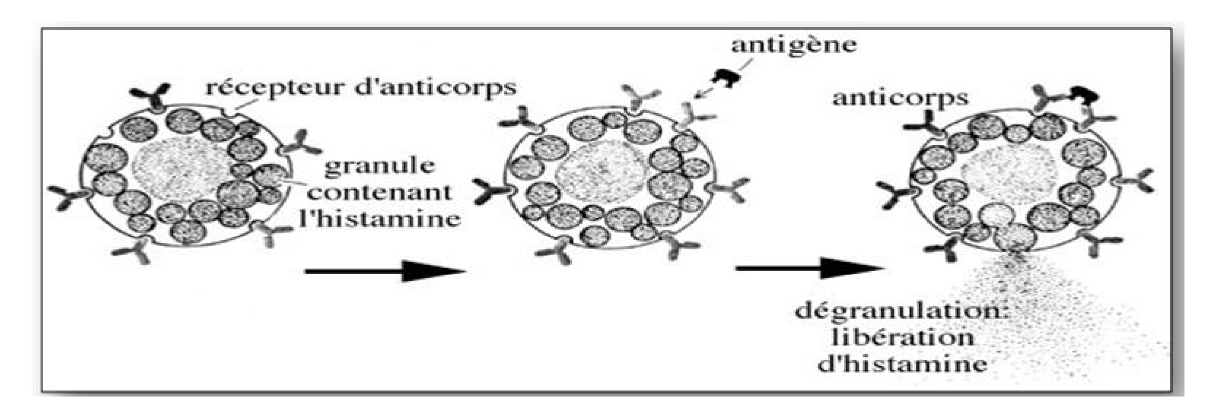


Figure n°4 : **Test de déganulation des basophiles**

Test d'activation des basophiles :

Les basophiles sensibilisées par les IgE spécifiques en présence de l'allergène causal vont exprimer des marqueurs d'activation : CD63 et CD203c. L'évaluation de ces marqueurs par cytométrie en flux permet d'identifier les sujets sensibilisés à un allergène donné (figure n°5).

Test de libération de l'histamine (TLH):

Ce test est basé sur la mesure de l'histamine après stimulation avec l'allergène suspecté (figure n°5). Le dosage se fait par : Fluorométrie, ELISA ou technique radio-immunologique.

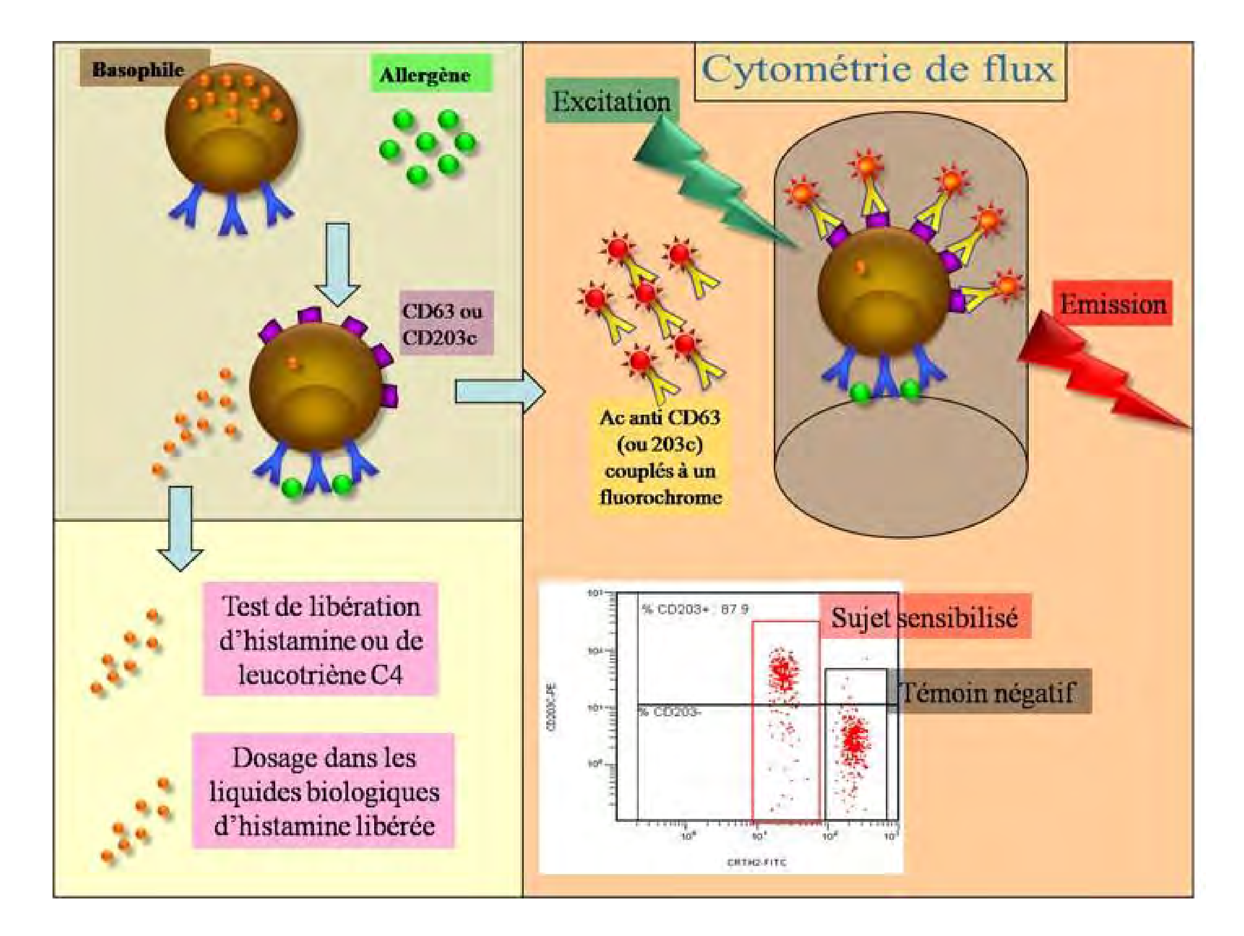


Figure n°5: Test d'activation des basophiles

II.6-Traitement:

1- Eviction si possible de l'allergène

2- Antihistaminiques, corticoides, antileucotriènes

3- Désensibilisation: elle doit être réalisée uniquement avec des dérivés mono-allergéniques (les résultats obtenus en utilisant des mélanges d'allergènes sont médiocres). La désensibilisation consiste à administrer d'abord une faible dose puis des doses croissantes de l'allergène jusqu'à une dose d'entretien dans le but de provoquer :

- une modification de l'isotype d'Ig dirigé contre l'allergène: IgG4 remplaçant IgE
- une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles et de leur activité.
- une diminution de l'activation des lymphocytes T et B (mise en évidence par une baisse de la production d'IL2 et par une diminution de l'expression du CD23 (récepteur de faible affinité du fragment constant des IgE : FcεRII)
- une normalisation de l'équilibre Th1/Th2 de la réponse immunitaire.

4- Médicaments innovants: Ac anti IgE

Exemples de traitement de pathologies allergiques (tableau II)

Syndrome	Traitement	Mécanismes d'action
Anaphylaxie	Adrénaline	Contraction des muscles lisses vasculaires, augmentation du débit cardiaque Inhibition de la dégranulation des mastocytes
Asthme bronchique	Corticoides Inhibiteurs de la phosphodietérase	Réduction de l'inflammation Relâchement des muscles lisses bronchiques
Majorité des maladies allergiques	Désensibilisation Ac anti IgE (Omalizumab) Antihistaminiques	Production d'autres isotypes d'Ig Neutralisation des IgE Blocage des récepteurs histaminiques

Tableau II : Mécanismes d'action des différentes thérapeutiques